

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ESTUDIO DE CASOS.

IMPERFECT OSTEOGENESIS: CASE STUDY.

Contreras, July¹; Rojas, Natalie¹;
Cammarata, Francisco²; y Da Silva, Gloria².

¹ Estudiantes de la Carrera de Medicina. Facultad de Medicina, ULA.

² Profesores de la Unidad de Genética Médica. Facultad de Medicina, ULA.

Resumen:

La osteogénesis imperfecta (OI) es una entidad genética con patrón autosómico dominante, se debe a mutaciones de los cromosomas 7 y 17 por defectos en la formación del colágeno tipo I. Se clasifica en tipos: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII. En este artículo se presenta una serie de 20 pacientes con el diagnóstico de OI evaluados en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes (UGM-ULA), Mérida-Venezuela en un período de 5 años (Enero 2007 – Enero 2012). Objetivo: describir los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de OI evaluados en la UGM-ULA, 2007-2012. Resultados: el tipo más frecuente fue la OI tipo I con 15 casos (75%). Se presentó como caso único en 11 pacientes (55%), siendo la procedencia más común el estado Mérida en 13 (65%). Conclusiones: la OI constituye un grupo de entidades genéticas relativamente frecuentes, en algunos casos letales y en otros muy invalidantes; es necesario difundir el conocimiento de las mismas, para contribuir a mejorar su diagnóstico, manejo y tratamiento mitigando así en alguna medida, el duro trance que les toca vivir a los niños que la padecen y sus familiares. En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentarla masa ósea, sin obtener resultados. Mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anomalía genética, el tratamiento con Bifosfonatos, ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con OI; el tratamiento es más efectivo durante el período de crecimiento.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, Colágeno tipo I, Clasificación clínica.

Abstract:

Imperfect Osteogenesis (IO) is a genetic disorder with an autosomal dominant pattern. It is due to mutations of chromosomes 7 and 17 derived from defects in the formation of collagen type I. It is classified into several types: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI and XII. This article presents a 20 patients series of cases with IO diagnosed in the Medical Genetics Unit of the Universidad de Los Andes (MGU-ULA), Mérida-Venezuela over a period of 5 years (January 2007 - January 2012). Objective: describe the clinical and epidemiological aspects of patients diagnosed with IO that were evaluated in MGU-ULA, 2007-2012. Results: the most frequent type was IO Type I with 15 cases (75%). It was presented as a single case in 11 patients (55%), with the most common source evidenced in the State of Merida in 13 (65%). Conclusions: IO is a group of relatively frequent genetic diseases. In some cases lethal and in others very invalidating. It is necessary to disseminate the knowledge of the disease, to contribute improving its diagnosis, management and treatment, and in that way mitigate in some measure the difficult trance that children and their relatives have to live with. Nowadays, there is no effective curative treatment for IO, because there are no medications that can act directly on the formation of type I collagen. Throughout the history, various medical treatments (calcitonin, anabolic steroids, etc.) have been used to try to increase the bone mass, without results. While developing treatments to correct the genetic abnormality, treatment with bisphosphonates has improved the quality of life of patients living with IO; this treatment is most effective during the growth period.

Keywords: Imperfect Osteogenesis, Collagen type I, Clinical classification.

Introducción:

Las osteogénesis imperfectas (OI) son un grupo de entidades genéticas hereditarias del tejido conectivo que se caracterizan por fragilidad ósea y fracturas, causado por defectos en la formación del colágeno tipo I. La osteogénesis imperfecta se clasifican en tipos; I (OMIM # 166200), II (OMIM # 166210), III (OMIM # 259420), IV (OMIM # 166220), V (OMIM # 610967), VI (OMIM # 613982), VII (OMIM # 610682), VIII (OMIM # 610915), IX (OMIM # 259440), X (OMIM # 613848), XI (OMIM # 610968) y XII (OMIM # 613849) (Mendelian, 2012). Los tipos I y IV se subdividen en grupos A y B, sin y con dentinogénesis imperfecta (Álvarez, Gómez y Lara, 2011; Arundel y Bishop, 2010). Todos de carácter hereditario siendo el tipo II el que presenta múltiples fracturas intrauterinas con mal pronóstico (letal) además del desarrollo de hipoplasia pulmonar. La mutación responsable de estas alteraciones se ubica en los genes *COL1A1*17q21.3 (Gli 988–Cis) y *COL1A2*7q21.3 (Gli 664–Arg). La mayoría de los casos se deben a herencia autosómica dominante y se ha descrito además, herencia autosómica recesiva en el brazo largo del cromosoma 3 (Carter y Raggio, 2009; Salvatierra, Valenzuela y Zarate, 2007).

Su incidencia se estima entre 1:10.000 y 1:15.000 nacidos vivos. Esta estimación es un límite inferior ya que las formas más leves de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. Independiente del género o etnia, solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la osteogénesis imperfecta, es decir, en la actualidad hay un 0.5 millón de personas. La prevalencia estimada de todos los tipos combinados es de 0,5 en 10.000 nacimientos vivos registrados (Álvarez, Gómez y Lara, 2011; Arundel y Bishop, 2010).

Se han encontrado algunas formas anteriormente inexplicables de OI podrían atribuirse a defectos en un gen que contiene información de la proteína asociada al cartílago (CRTAP). El

CRTAP es parte de un complejo de proteínas que participan en la transformación del colágeno en su forma final. Las formas bien conocidas de OI resultan de un defecto dominante que requiere sólo una copia del gen defectuoso para causar la enfermedad. Un estudio ha encontrado que las formas de OI causadas por las mutaciones del gen *CRTAP* eran recesivas y requiere dos copias del gen afectado, una de cada progenitor para causar la OI (Glorieux, 2008).

Las características clínicas asociadas con las OI por lo general son escleras azules, dientes opalescentes (dentinogénesis imperfecta), hipoacusia, deformidad de huesos largos y columna vertebral, hiperextensibilidad articular, retraso del desarrollo motor y talla baja. Presentándose algunas o todas de las variables en los diferentes tipos de OI (Van Dijik, Pals y Van Rijnr, 2010).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico ayudado por la radiología y la densiometría pero cada vez se realizan más diagnósticos genéticos, gracias a los estudios moleculares que detectan las mutaciones en los genes 7 y 17 (análisis de los productos de resorción, ecografía, biopsia ósea y cutánea). El diagnóstico prenatal se puede realizar a las 16 semanas por ultrasonido (US). El pronóstico varía mucho según el tipo de OI. Hasta el momento no existen medidas para prevenir la aparición de esta enfermedad. Es imprescindible un consejo genético especializado para los padres, familiares y pacientes. Las complicaciones se basan ampliamente en el tipo de OI presente y, a menudo, están relacionadas directamente con los problemas de huesos débiles y fracturas múltiples (Burnei, Vlad, Georgescu, Gavriliu y Dan, 2008; Lazala y Solaque, 2009).

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico clínico de OI en cualquiera de sus tipos, que acudieron a la UGM-ULA, Mérida – Venezuela, para su evaluación y posterior clasificación clínica y orientación genética.

Nuestro objetivo general es describir los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de OI evaluados en la UGM-ULA, Mérida – Venezuela, 2007-2012, y los

objetivos específicos son: 1.-Clasificar clínicamente los diferentes tipos de OI de los casos presentados en el estudio; y 2.-Evaluar la procedencia de los pacientes con OI evaluados en la UGM-ULA.

Metodología:

Se realizó un estudio descriptivo; en el cual se revisaron las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico clínico de OI en cualquiera de sus tipos, evaluados en la UGM-ULA. Se incluyeron para este estudio los pacientes que acudieron desde enero de 2007 a enero de 2012, un solo paciente en los casos familiares, (el primero en asistir a la consulta). Se excluyó solo un paciente, lactante menor masculino de 3 meses de edad, sin clínica de la entidad, quien es llevado por presentar antecedente familiar de OI (padre que no ha sido evaluado en la UGM-ULA). Los resultados se presentan en números absolutos y sus respectivas frecuencias. El análisis descriptivo de los datos se presenta mediante tablas de frecuencias.

Resultados:

En el período de estudio se incluyeron un total de 20 pacientes con el diagnóstico clínico de OI en cualquiera de sus tipos. A pesar que se trata de una entidad autosómica que puede afectar a ambos sexos por igual, 11 pacientes consultantes fueron masculinos y 9 femeninos. La edad al momento de la consulta fue variable, dependiendo del tipo de alteración, desde el día del nacimiento (incluyendo los casos con diagnóstico prenatal) hasta los 12 años, en tres casos. En la Tabla 1, se presenta la distribución por tipos de la OI, de los pacientes evaluados en la UGM-ULA, siguiendo la clasificación de Silience (Silience, Senn y Danks, 1979). En un caso único no se pudo clasificar el tipo I en A o B, ya que la edad de la paciente para el momento de la consulta no presentaba erupción dentaria. En otros casos, se requirieron de controles para llegar a tal clasificación.

Tabla 1.

Distribución por tipos de la OI de pacientes evaluados, según la clasificación de Sillence.

Tipo	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
IA	9	45
B	5	25
No clasificable	1	5
IIA	2	10
B	-	-
C	-	-
III	2	10
IV A	-	-
B	1	5
Total	20	100

Fuente: Historia Clínica de la UGM-ULA. Enero 2007 – Enero 2012.

Fueron casos únicos 11(55%) pacientes y 9(45%) presentaron antecedentes familiares, es por ello, que se incluyó solo un paciente en los casos familiares, a pesar que se hayan valorado varios integrantes de un mismo grupo familiar. En los casos de OI tipo I (**Figura 1**), con antecedentes familiares se mostró claramente a través de la genealogía patrón de herencia autosómico dominante, con expresividad variable de la entidad entre los afectados. Sólo en un caso tipo IB, se presentó afectación solamente en dos hermanos de diferentes sexos, que pudiera corresponder a mosaicismo germinal.

**Figura 1.** Escleras azules en OI tipo IA

En los casos tipo II (**Figura 2**), todos aparecieron como probable mutaciones nuevas y en ambos casos se realizó el diagnóstico de forma prenatal.



Figura 2. Radiografía simple, con evidencia de múltiples fracturas a predominio de extremidades por OI tipo II.

En los casos tipo III (**Figura 3**), fueron casos únicos familiares, productos de uniones no consanguíneas, aunque en un caso se presentó isonimia, en este último se realizó el diagnóstico prenatal y en el otro no, ya que el embarazo fue mal controlado. El único caso tipo IV se presentó igualmente como caso único.

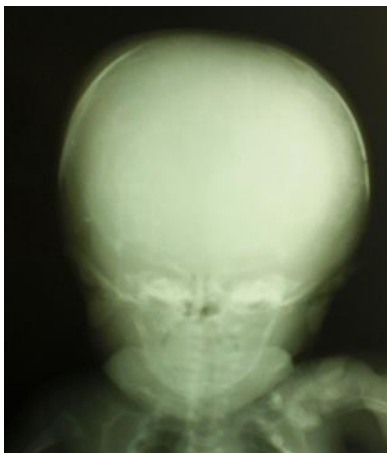


Figura 3. Osteogénesis imperfecta tipo III

El primer estado consultante a la UGM-ULA, fue Mérida con 13(65%), seguidos del Táchira 4(20%), Zulia 2(10%) y Trujillo 1(5%), por ello, en la Tabla 2 se describe la distribución de los casos por municipios de Mérida.

Tabla 2.

Distribución por municipios del estado de Mérida de los pacientes evaluados.

Municipios	Nº de Pacientes	Porcentajes (%)
Libertador	5	38.46
Campo Elías	4	30.77
Alberto Adriani	2	15.38
Rangel	1	7.69
Cardenal Quintero	1	7.69
Total	13	100

Fuente: Historia Clínica de la UGM-ULA. Enero 2007 – Enero 2012.

Conclusiones:

Se presentaron 15 casos de OI tipo 1 (75%), 2 de OI tipo 2 (10%), 2 de OI tipo 3 (10%) y 1 de OI tipo 4 (5%). En un caso no se pudo clasificar el tipo I en A o B, ya que la edad de la paciente para el momento de la consulta no presentaba erupción dentaria. En otros casos, se requirieron de controles para llegar a tal clasificación.

Fueron casos únicos 11(55%) pacientes y 9(45%) presentaron antecedentes familiares. En los casos de OI tipo I con antecedentes familiares se mostró claramente a través de la genealogía patrón de herencia autosómico dominante, con expresividad variable de la entidad entre los afectados. Sólo en un caso tipo IB, se presentó afectación solamente en dos hermanos de diferentes sexos, que pudiera corresponder a mosaicismo germinal. En los casos tipo II, todos aparecieron como probable mutaciones nuevas y en ambos casos se realizó el diagnóstico de forma prenatal. En los casos tipo III, fueron casos únicos familiares, productos de uniones no consanguíneas, aunque en un caso se presentó isonimia, en este último se realizó el diagnóstico

prenatal y en el otro no, ya que el embarazo fue mal controlado. El único caso tipo IV se presentó igualmente como caso único. El primer estado consultante a la UGM-ULA, fue el Estado Mérida de 5 municipios (Libertador, Campo Elías, Alberto Adriani, Rangel y Cardenal Quintero) con 13(65%), seguidos del Estado Táchira 4: San Cristóbal, La Palmita, Capacho y Belandria (20%), Zulia 2: Encontrado (10%) y Trujillo 1(5%).

La osteogénesis imperfecta constituyen un grupo de entidades genéticas relativamente frecuentes, en algunos casos letales y en otros muy invalidantes; por esta razón es necesario difundir el conocimiento de las mismas, para contribuir a mejorar su diagnóstico, manejo y tratamiento y mitigar en alguna medida, el duro trance que les toca vivir a los niños que la padecen y sus familiares (Gracia y González, 2002).

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historiase han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentarla masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria.

Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos (BP). Mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anormalidad genética. El tratamiento con BP, ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con OI. Los efectos benéficos son el alivio del dolor, la reducción de la incidencia de fracturas, la mejor movilidad corporal y la recuperación en las formas vertebrales. El tratamiento es más efectivo durante el período de crecimiento (Tau, 2007).

Referencias:

- Álvarez, C., Gómez, F., y Lara, M. (2011). Aproximación de los enfoques terapéuticos actuales en osteogénesis imperfecta a partir de la biología de la enfermedad. *Rev Col Or Tra*, 25(1), 50-8.
- Arundel, P., y Bishop, N. (2010). Diagnosing osteogenesis imperfecta. *Pediatr Child Health*, 20(5), 225-31.
- Burnei, G., Vlad, C., Georgescu, I., y Gavrilu, T, Dan D. (2008). Osteogenesis imperfecta: diagnosing and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*; 16(1), 356-66.
- Carter, E., y Raggio, C. (2009). Genetic and orthopedics aspects of collagen disorders. *Curr Opin Pediatr*, 21(1), 46-54.
- Glorieux, F. (2008). Osteogenesis imperfecta. *Clinical Reumat*; 22(1), 85-100.
- Gracia, R., y González, I. (2002). Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. *An Esp Pediatr*, 56(Supl 4), 72-75.
- Lazala, O., y Solaque, H. (2009). Terapia con bifosfonatos en osteogénesis imperfecta. *Rev Col Or Tra*, 23(2), 109-14.
- Mendelian (2012). *Catálogo en línea de los genes humanos y trastornos genéticos. Herencia mendeliana en el hombre*. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Salvatierra, I., Valenzuela, G., y Zarate, H. (2007). Osteogénesis Imperfecta: caso clínico y actualización. *Rev Cuadernos*, 52 (1), 69 – 77.
- Sillence, DO., Senn, A., y Danks, DM. (1979). Genetic heterogeneity in osteogénesis imperfecta. *J Med Genet*; 16(1), 101–16.
- Tau, C. (2007). Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bifosfonatos. *Medicina Buenos Aires*, 67(1), 389-395.
- Van-Dijk, F., Pals, G., y Van-Rijnr. (2010). Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Gen*, 1(53), 1-5.